FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N° 333

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COCHETON, Jean-Jacques, Michel, Marie,

Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 8 Juillet 1936, à Orléans (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE ET LYMPHOME : A PROPOS D'UN CAS.

Président : Mr. H. PEQUIGNOT, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

COCHETON, Jean-Jacques, Michel, Marie,

Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 8 Juillet 1936, à Orléans (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE ET LYMPHOME : A PROPOS D'UN CAS.

Président : Mr. H. PEQUIGNOT, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang
à titre personnel (hématol.) ANDRÉ (R.)
- - - - BOUSSER (J.)
- - - - DREYFUS (B.)

Cliniques médicales
(Bicêtre DEPARIS (M.)
(Broussais MILLIEZ (P.)
(Cochin PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
(Pitié DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine BOUDIN (G.)
(- CONTE (M.)
(- KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin) DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière) BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) HAMBURGER (J.)
- à titre personnel RICHET (G.)
- - - CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) BRISSAUD (H.)
- à titre personnel LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) LAPLANE (R.)
- à titre personnel POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
- à titre personnel ..... KREIS (B.)
- - - ..... MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M.)
- ..... LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
- à titre personnel ..... FISCHGOLD (H.)
- - - ..... TUBIANA (M.)
- - - ..... CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... N...
- à titre personnel ..... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
- à titre personnel ..... BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales .....
(Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis) ..... DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
- à titre personnel ..... CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
- à titre personnel ..... GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque) ..... LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine) ..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
- à titre personnel ..... LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie ..... GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ..... GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D.)
Bactériologie ..... LE MINOR (L.)

	MM.
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	(CECCAL (P.) (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.) (PELLERIN (P.)
Physiologie	(DURAND (J.) (GIRARD (Fr.) (HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... Mme CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES AMIS DE SOUS-COLLE

B. CHRISTOFOROV

F. BONHOMME

B. ROSE

J.C. GOUMET

J.P. PLOUSSARD

A MA FEMME

A MA FILLE

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur H. PÉQUIGNOT

Qui nous a si souvent manifesté sa bienveillance et son intérêt.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre attachement.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

Docteur NARDI, Chirurgien des Hôpitaux

Professeur Agrégé H. BROCARD

Docteur BOLGERT

Professeur Agrégé J. NICK

Professeur M. DEROT

Docteur R. DUPUY

Professeur Ch. DEBRAY

Internat

Docteur URHY

Professeur Agrégé B. KREIS

Professeur Agrégé J. NICK

Professeur H. PEQUIGNOT

Professeur E. CHÉRIGIÉ

Professeur A. LAMBLING

Professeur Ch. DEBRAY

AUX MÉDECINS DES HÔPITAUX, PROFESSEURS AGRÉGÉS,

ASSISTANTS, CHEFS DE CLINIQUE,

qui m'ont prodigué leur enseignement

Professeur Agrégé J.P. BADER

Docteur M. CIRILLI

Professeur Agrégé F. CONTAMIN

Docteur J.L. CORBIN

Docteur R. DEUIL

Professeur Agrégé J. GUERRE

Professeur Agrégé A. GUILLARD

Docteur J.P. HARDOUIN,
Médecin des Hôpitaux

Professeur Agrégé M. LEGRAIN

Professeur Agrégé Y. LEQUINTREC

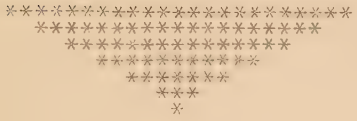
Professeur Agrégé R. RULLIERE

Docteur VALIDIRE,
Chirurgien des Hôpitaux

Docteur Ph. VERLIAC

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE ET LYMPHOME

A PROPOS D'UN CAS



P L A N

- INTRODUCTION
- OBSERVATION
- LA PROLIFERATION LYMPHOÏDE
- LES ASSOCIATIONS MORBIDES ET LEURS RAPPORTS AVEC LE LYMPHOME.
  1)- Le syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN
  2)- L'insuffisance rénale
  3)- Une calcémie paradoxale.
- LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DU LYMPHOME
- LA MALABSORPTION
  Histoire et clinique
  Problèmes pathogéniques actuels
- L'ENTEROPATHIE EXSUDATIVE
  Histoire
  Moyens d'étude
  Conceptions pathogéniques
  Les observations de la littérature
  Commentaires.

- LES FORMES DE TRANSITION : L'ASSOCIATION STEATORRHEE - PERTE DE PROTEINES.

- CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

L'association, chez une même malade, d'un lymphome, d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, d'une insuffisance rénale, d'une stéatorrhée et d'une entéropathie exsudative, est suffisamment riche et exceptionnelle pour justifier ce travail.

Le caractère régressif de l'entéropathie sous chimiothérapie ajoute à la singularité de ce cas.

Sans insister sur les autres associations, nous avons préféré être plus complet sur le problème de la malabsorption et de l'entéropathie exsudative, sur leur survenue isolée ou simultanée, sur les problèmes pathogèniques qu'elles soulèvent.

O B S E R V A T I O N

(Cochin 68-22172)

Madame B..., âgée de 64 ans, institutrice en retraite, est admise le 11 Décembre 1967 à l'Hôpital Cochin, avec le diagnostic de phlébite du membre inférieur gauche.

Dans ses antécédents, on note :

- En 1940, gonalgies bilatérales régressives en 15 jours sous salicylés.
- En 1955, abcès du poumon.
- En Décembre 1966, apparition d'une hypertrophie bilatérale symétrique et indolore des régions parotidiennes. La malade ne consulte qu'en Mars 1967, et ce syndrome de Mikulicz, malgré un traitement par le Cortancyl (40 mg x 8 jours, puis 10 mg ensuite), continuera de se développer, avec atteinte en Mai 1967 des sous-maxillaires et sublinguales.

Le diagnostic de phlébite de la jambe gauche est confirmé par l'examen, et sous traitement anticoagulant la régression de tous les signes est rapide. Pourtant, trois points retiennent l'attention:

1)- Des adénopathies jugulo-carotidiennes et inguinales, du volume d'une cerise, fermes, indolores, sans splénomégalie. La numération donne : G.R. 5.200.000, G.B. 15.400 (88 neutrophiles, 7 lymphocytes, 5 mononucléaires) et une thrombopénie : 30.000 plaquettes le 12/12, 90.000 le 18/12. Une biopsie ganglionnaire gauche, mise malheureusement dans un mauvais flacon, est illisible.

2)- Une azotémie à 1 g/l, albuminurie à 0,7 g/24 heures. Le 10 Janvier, une urographie montre un rein droit muet et, à gauche, deux images en boule, une énorme hydronéphrose.

3)- L'hypertrophie des glandes du collier salivaire, indolore et sensiblement symétrique. Le 23 Janvier 1968, sialographie de la parotide droite : dilatation généralisée des acini glandulaires sans lésion canalaire. La persistance du lipiodol après 24 heures confirme l'absence presque totale de sécrétion salivaire.

Le 30 Janvier 1968, biopsie parotidienne : glande salivaire dont le parenchyme est remanié par d'importantes lésions de fibrose très riche en lymphocytes.

Pas d'image évocatrice d'un B.B.S. (Dr. A. JOUANNELLE). Par ailleurs, image thoracique normale, intra-dermo-réaction à la tuberculine négative, réactions au Latex et du Waler-Rose négatives, recherche de cellules L.E. négative.

Electrophorèse des protéines : protides totaux 48 g/l, albumine 49 %, α_1 3 %, α_2 14,5 %, β 15,5 %, γ 18 %.

La sortie, impérieusement réclamée pour raisons personnelles, est décidée, mais rendez-vous est pris pour la deuxième hospitalisation, du 15 Avril 1968 au 13 Mai 1968.

A l'entrée, état clinique identique, si ce n'est la constatation d'un oedème des membres inférieurs et des lombes. Biologiquement : N.F.S. : 4.130.000 G.R., 16.500 G.B. (90 % neutrophiles, 3 % lymphocytes) ; urée 0,65 g/l, calcémie 101 mg/l. Protides 44,5 g/l (albumine 46,7 %, globulines γ 13,7).

Le 17 Avril 1968, biopsie d'un ganglion jugulaire gauche : sur les différents fragments examinés, le parenchyme ganglionnaire est presque totalement détruit par une prolifération lymphocytoblastique, au sein de laquelle on trouve quelques cellules réti-

culaires atypiques. Cette prolifération, qui prend par endroits un aspect nodulaire et déborde largement la capsule, envahissant la graisse périganglionnaire, est assez évocatrice d'une hémopathie. L'aspect cytologique et l'infiltration permettent d'évoquer soit un lymphosarcome, soit surtout une leucémie lymphocytaire chronique.

La ponction sternale est normale ; l'immuno-électrophorèse est normale ; le test de Waldman à l'albumine ^{51}Cr, fait le 6 Mai 1968, montre que le pourcentage de sérum-albumine administré, retrouvé dans les selles de 96 heures, est de 10 %. Résultat en faveur d'une entéropathie exsudative. Par ailleurs, l'urée est à 0,60 g/l, la protéinurie nulle. L'U.P.R. ne trouve pas d'orifice urétéral à droite, mais l'existence d'une barre urétérale sur la vessie laisse penser que la disparition est secondaire. A gauche, maladie de jonction.

La malade devant sortir pour raisons personnelles, l'entéropathie exsudative étant affirmée, un traitement par Chlorambucil à faibles doses (4 mg par jour) est tenté pour la prolifération lymphoïde sans anomalie sanguine circulante ou médullaire.

Troisième hospitalisation le 7 Octobre 1968, pour bilan.

N.F.S. : G.R. 4.660.000, G.B. 6.100 (72 neutrophiles, 11 lymphocytes, plaquettes 250.000). Protides 63,50 g ; albumine 44,2 % ; α_1 5 %, α_2 11,5, β 16,9, γ 23 %.

Le 10 Octobre 1968, test de Waldmann, sérum-albumine ^{51}Cr : en 96 heures, 1,8 %, dans les limites de la normale.

Le 17 Octobre 1968, lymphographie (Dr.LEVESQUE): gros ganglions inguinaux et rétro-cruraux. A partir des ganglions superficiels, se développent des voies lymphatiques aberrantes vers la région iliaque et pelvienne gauche. Une autre chaîne monte en position intra-mésentérique. Pas d'opacification du

canal thoracique ni des ganglions lymphatiques lombaires.

Au deuxième jour, existence d'un obstacle au voisinage de la naissance du canal thoracique. On remarque encore de volumineux amas ganglionnaires inguinaux, rétro-cruraux et iliaques externes, sensiblement symétriques, inhomogènes, avec quelques micro-lacunes. Tous cependant semblent conserver leur capsule. Aspect évoquant le diagnostic de leucose lymphoïde.

Le 21 Octobre 1968, épreuve d'absorption de l'acide oléique I^{131} et de la tri-oléine I^{131}. Absorption des graisses diminuée (20 % n'est pas absorbé ; normale < 7 %).

Le 31 Octobre 1968, transit du grêle. Progression normale, pas d'anomalies fonctionnelles ni d'image de lésion organique. Le caecum est atteint dès la 5me heure, d'aspect normal.

Le 4 Novembre 1968, biopsie rectale : muqueuse d'aspect histologique normal.

La malade quitte le service avec son traitement de Chlorambucil : 4 mg/jour.

Le 21 Janvier 1969, consultation. Prise pondérale de 4 kg. N.F.S. : G.R. 4.250.000, G.B. 5.000, plaquettes 215.000. Etat général parfait. Traitement : Chlorambucil, 2 mg/jour.

Le 12 Février 1969, on apprend que la malade vient d'être hospitalisée en province pour un zona intercostal hémorragique et qu'elle est décédée en 24 heures. Il n'y a pas eu d'autopsie.

o

o o

La brutalité de l'exitus au cours d'un zona hémorragique, dans un tableau fébrile avec aggravation de l'insuffisance rénale, n'est pas inhabituelle au cours des hémopathies malignes.

o
o o

D'emblée, nous ne pouvons que regretter la dispersion dans le temps des différentes investigations, chez cette malade sans cesse en déplacements, parfaitement valide, et l'absence de certains examens (biopsie médullaire, poids des selles, biopsie de muqueuse jéjunale) qui nuisent à la cohésion des éléments rassemblés.

Néanmoins, la richesse des anomalies réunies autour de ce lymphome appelle quelques commentaires.

La classification de la prolifération lymphoïde n'est pas aisée. La biopsie ganglionnaire montre un amas de petits lymphocytes formant une nappe très monotone, occupant tout l'espace ganglionnaire, atteignant la capsule et même la graisse périganglionnaire.

Leucose lymphoïde ? Cette prolifération est isolée, le sang circulant est normal, la ponction médullaire aussi. On peut regretter l'absence de biopsie médullaire qui eût peut-être mis en évidence un nodule lymphoïde (93 - 152).

L'absence de prolifération réticulée élimine le réticulosarcome.

Lymphosarcome ? Mais le franchissement capsulaire n'est nullement décisif. Seule, la répétition des prélèvements (35) et leur interprétation en fonction de la clinique (118) auraient pu trancher.

Chez notre malade, cette prolifération lymphoïde cervicale, inguinale et pelvi-aortique fait bien partie de ces LYMPHOMES, si difficiles à classer (38-118-152), si l'on veut éviter l'appellation lymphocyto-sarcome qui n'a pas l'agrément de tous.

LES ASSOCIATIONS MORBIDES
ET LEURS RAPPORTS AVEC LE LYMPHOME

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN ET LYMPHOME

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (1925-1933) associe dans sa forme complète, survenant chez la femme de 40 à 60 ans :

- une sécheresse des muqueuses oculaires, une kérato-conjonctivite,

- un tarissement salivaire (xérostomie), avec hypertrophie des glandes du collier salivaire. Celles-ci présentent histologiquement un aspect inflammatoire avec dilatation canalaire (64).

Chez notre malade, l'hypertrophie glandulaire est au premier plan ; le tarissement lacrymal est très incomplet (d'où l'absence de test de Schimmer) et la sécheresse buccale modérée n'entraînait aucun trouble. Toutefois, la sialographie retrouve la dilatation canalaire et l'absence de sécrétion salivaire, puisque le lipiodol persiste abondant 24 heures après son installation.

Ce qui importe, c'est d'apprécier la signification du syndrome de Sjögren : association fortuite ou non.

. = Le Sjögren, dans plus de 50 % des cas, est associé à une maladie de système (17 - 24 - 143 -

144).

Le facteur rhumatoïde est retrouvé dans 75 à 90 % des cas, qu'il y ait ou non des manifestations rhumatismales. Des anticorps anti-thyroïdiens 35 % et anti-nucléaires 65 %, une hypogammaglobulinémie dans 50 % des cas ont été notés, de même qu'une leucopénie, une splénomégalie ou des phénomènes de Raynaud.

= Depuis ROTHMAN (125), en 1951, on insiste sur la fréquence de l'association Sjögren - lymphome.

L'apparition, après plusieurs années d'évolution du syndrome de Sjögren, d'un lymphome, dans 6 à 9 % des cas pour certains, ne manque pas d'intriguer (155 - 156). Dans les 8 cas étudiés par TALAL et BUNIM, les signes d'alarme ou les circonstances déclenchantes sont analysés.

La négativation des réactions rhumatoïdes, la chute des gammaglobulines sont les signes biologiques communs retrouvés.

Une radiothérapie sur les parotides dans les années précédentes pourrait contribuer à la transformation maligne. Ce fait est suspecté dans diverses circonstances et a été étudié dans la leucémie lymphoïde chronique (23 - 90).

Mais le mécanisme liant Sjögren et lymphome reste obscur. Certes, la parotide atteinte par le processus est le siège d'une infiltration lymphoïde, mais l'anomalie fonctionnelle de ces lymphocytes n'est nullement prouvée, même si les cultures in vitro démontrent une plus faible réactivité à la phytohémagglutinine (89), comme on la constate dans le Hodgkin et dans la plupart des prolifératıons lymphoïdes (33).

Il est suggéré (132) qu'un dysfonctionnement immunologique apparaît au lieu de recrutement de l'activité immunitaire, dans les organes lymphoïdes

périphériques (ganglions, rate, intestin, ...), mais on ne sait si le fait est local ou vient d'un stade antérieur du développement lymphocytaire, du thymus notamment.

Enfin, certaines observations sont troublantes qui notent le développement d'adénopathies cervicales d'allure maligne, évoquant une flambée aiguë lymphosarcomateuse, dont la biopsie ne permet pas de classement précis et que TALAL décrit comme "pseudo-lymphomes", car l'évolution en est rapidement régressive sous corticothérapie (31 - 38 - 133 - 156 - 178).

Cette moisson de faits n'apporte pas de solution définitive, et l'hypothèse selon laquelle l'hyperactivité lymphoïde et immunologique prolongée du Sjögren prédispose au développement d'une affection lymphoïde maligne reste à démontrer.

Chez notre malade, l'atteinte parotidienne, si elle est apparue dix mois avant le diagnostic de lymphome, rend peu plausible une telle filiation.

Ajoutons que l'absence d'altération de l'état général, de diarrhée, de dénutrition, élimine l'idée d'une origine essentielle, évoquée parfois devant un Sjögren, dans la maladie caeliaque, la dysenterie et même la cirrhose (19).

L'ATTEINTE RENALE DU LYMPHOME

Connue depuis STUTTON (150) et TURNER en 1878, l'atteinte rénale au cours du lymphome fut l'objet de beaucoup d'études.

Des grandes séries portant sur des cas autopsiés, les chiffres semblent variables : 46 % pour CUTLER (32), 8 à 21 % pour JACKSON (71), 18 % pour SYMMERS (152), 6 et 61 % pour WATSON (177), 33 et 41 % pour RAPAPORT (118), 33,5 % pour RICHMOND (120). Les variations ne sont qu'apparentes et sous la dépendance du type cytologique. Les chiffres les plus bas sont trouvés dans le Hodgkin, les plus élevés dans le lymphosarcome ; tous s'accordent sur ce point.

L'atteinte est parfois mécanique (123) : compression des voies excrétrices ou du pédicule rénal; plus souvent, c'est une infiltration (108-123) par le processus lymphomateux : en nappe, en tumeur isolée, en nodules. Dans ces derniers cas, on conçoit qu'une ponction-biopsie puisse ignorer le processus lymphomateux.

En cas d'infiltration, il existe une protéinurie dans 7 % des cas seulement. Récemment (22), deux cas ont été rapportés avec syndrome néphrotique. L'existence d'une fuite protéique urinaire nous rapproche de la fuite de l'entéropathie exsudative, et pour certains les rapports sont intimes, nous le verrons.

L'atteinte rénale du lymphome n'est directement responsable du décès que dans 0,50 % des cas (120).

Pour notre malade, l'atteinte rénale reste mal expliquée : A droite, la disparition de l'orifice urétéral est ancienne, comme en témoigne la cystoscopie ; et à gauche, n'existe aucun signe de compres-

sion urétérale (U.P.R.). L'ombre rénale est à peine augmentée dans son volume ; la protéinurie fut minime et tout à fait transitoire, et rien ne nous permet de rattacher cette atteinte rénale au processus lymphomateux.

UNE CALCEMIE PARADOXALE

Une calcémie normale chez notre malade est pour le moins surprenante (91 mg/l en Décembre 1967, 101 mg/l en Avril 1968).

Tout concourt en effet, dans cette observation, pour réaliser une hypocalcémie : l'insuffisance rénale et l'hypoprotidémie (44 g/l). L'entéropathie accroît bien souvent cette hypocalcémie, car existe une perte de calcium toujours considérable (103-166).

Un mécanisme hypercalcémiant devait être recherché :

- une atteinte parathyroïdienne, mais la calcémie à 146 mg/24 h. et la phosphaturie à 460 mg/24 h. plaident contre ;

- une atteinte osseuse du lymphome ; mais, là encore, la calciurie n'est pas suggestive.

Ce fait reste pour nous inexpliqué et nous ne pouvons que rapprocher notre observation de celle de ROSENBERG (123) (observation 730), d'un malade porteur d'un lymphome et dont l'hypercalcémie ne s'expliquait ni par une atteinte osseuse ni par une atteinte parathyroïdienne, à l'autopsie.

LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DU LYMPHOME

Le problème dominant que pose notre malade est celui des manifestations digestives du lymphome.

Avant 1955, les études sur le lymphome ne donnent des manifestations abdominales que des taux bas: 9,4 % : LUMB (92), 4,1 % : GALL (53), 5,5 % : CRAUER.

ROSENBERG, dans sa très complète revue des lymphosarcomes, note 12,1 % d'atteintes cliniques révélatrices gastro-intestinales ; mais à l'autopsie, le chiffre est de 51,3 %. Pour ERLICH (44), sur 323 lymphomes dont plus d'un tiers furent autopsiés, 63 % présentaient des manifestations digestives : 33 % dus à une tumeur, 15 % rapportés à l'affection, mais de nature non tumorale (ulcération, complication de radiothérapie ou chimiothérapie), 15 % d'atteinte à la fois par manifestations tumorales et non tumorales.

L'atteinte est plus fréquente dans le réticulosarcome que dans le lymphosarcome ou le Hodgkin (2 - 175).

Les manifestations les plus habituelles sont :

- une masse abdominale perçue cliniquement, dans 15 à 20 % des cas (44) ;

- des douleurs abdominales isolées : 8,7 %.

Plus rares sont :

- l'occlusion (sur tumeur ou masse ganglionnaire),

- la perforation,
- l'hémorragie.

Mais ces trois manifestations, si elles ne se voient que dans 2 % environ des manifestations digestives du lymphome, possèdent en commun leur dramatique valeur pronostique, le décès survenant pratiquement toujours moins de deux mois après cet accident (44 - 123).

Plus exceptionnelles sont les entéropathies du lymphome :

- la malabsorption (stéatorrhée secondaire)
- et l'entéropathie exsudative.

= La stéatorrhée secondaire est la plus anciennement connue. Première mention en fut faite par GOLDEN (57) en 1936, mais la fréquence reste des plus réduites. ROSENBERG, sur 1.269 lymphosarcomes, ne note pas la diarrhée parmi les symptômes et ne trouve aucun tableau de stéatorrhée. ERLICH, sur 323 lymphomes, n'en trouve pas non plus. SLEISENGER (145), en 1953, en trouve 17 cas dans la littérature et AUSTAD (6), en 1967, peut en colliger 65 (14 - 21 - 36 - 37 - 50 - 52 - 66 - 84 - 119 - 135 - 140 - 147 - 161 - 184).

Tout récemment, EIDELMANN (42), étudiant le groupe particulier du lymphome intra-abdominal méditerranéen du jeune Israélite, note la plus grande fréquence de la malabsorption. Il est vrai qu'à l'opposé des autres formes, celle-ci comporte toujours une atteinte tumorale ou ganglionnaire intra-abdominale, ce qui accroît singulièrement les chances de malabsorption.

= La malabsorption du lymphome n'est pas cliniquement (48 - 134) différente des stéatorrhées d'autre origine.

- La diarrhée en est le signe majeur : selles liquides ou pâteuses, d'aspect graisseux (non toujours évident), moins frappantes par leur nombre que par leur abondance, leur poids, toujours considérablement augmenté, supérieur à 400 grammes par jour, pouvant atteindre le kilog.

L'odeur en est fétide, mais il n'y a jamais ni glaires ni sang.

Parfois, cette diarrhée est d'allure plus banale ; la stéatorrhée non évidente ne sera mise en évidence que par l'analyse chimique.

- L'altération de l'état général, l'asthénie invalidante, l'amaigrissement avec fonte musculaire inquiètent rapidement.

Les signes bucco-pharyngés : glossite et aphtose (spruw), ne sont notés qu'inconstamment.

Les oedèmes sont le reflet assez précis de la dénutrition et de l'hypoprotidémie, c'est dire leur fréquente.

= Biologiquement :

- Les protides totaux sont abaissés et, parallèlement, la calcémie (les crampes et fourmillements des extrémités sont fréquents; de même, le signe de Chvostek ; mais les crises tétaniques sont rares).

- L'anémie peut revêtir tous les types.

- La stéatorrhée est mise en évidence :

a)- par le dosage pondéral des graisses fécales : normalement inférieur à 5 g pour un apport moyen de 50 à 150 g de liquides par jour. Ce dosage n'a de valeur que répété trois jours de suite (34).

b)- Les épreuves aux graisses marquées, acide oléique et tri-oléine marqués à l'I_{131}. Mais

cette méthode est considérée par beaucoup comme entachée de causes d'erreurs ; elle doit être un test de dépistage plus qu'une méthode quantitative.

c)- Le test au D-xylose, le test de Shilling mettent en évidence les autres troubles de l'absorption éventuellement associés.

d)- La biopsie per-orale du grêle peut montrer tous les stades d'altération de la muqueuse, depuis la muqueuse normale jusqu'à l'atrophie villositaire (142), telle qu'on la trouve dans la stéatorrhée idiopathique. Exceptionnellement, elle fera la preuve du lymphome (36 - 42).

L'examen radiologique du grêle (86) objective :

- soit seulement les images dites de "grêle fonctionnel", fragmentation, dilution, modification du relief muqueux ;

- soit les images tumorales proprement dites: dilatations, rétrécissements, rigidité d'un bord.

Ce qu'il est important de rappeler, c'est que certaines formes s'accompagnent d'une atrophie villositaire jéjunale et que la mise au régime sans gluten peut apporter une amélioration, un aspect subnormal des selles et induire en erreur. Mais cette rémission est toujours précaire ; c'est là un argument de valeur. BOCKUS est allé jusqu'à proposer la laparotomie exploratrice, en présence d'une stéatorrhée d'installation récente chez l'adulte et réagissant mal au régime sans gluten.

La pathogénie de cette stéatorrhée secondaire (49) reste fort imprécise :

a)- Atteinte tumorale pariétale du grêle. La localisation jéjunale semble fréquente : 15 à 40 % des cas (44 - 47 - 95) et ce siège expliquerait assez bien la stéatorrhée, puisque le jéjunum joue un rôle

capital dans les phénomènes d'absorption.

b)- Mais la localisation est parfois iléale, et même il est des cas où l'autopsie ne retrouve pas d'atteinte pariétale par le processus lymphomateux. Force est donc d'admettre que le mécanisme défectueux de l'absorption peut être indépendant d'une atteinte muqueuse lymphomateuse et dû à une cause à distance, à une hyperpression lymphatique.

Le blocage lymphatique, en dehors du lymphome, est souvent considéré comme le mécanisme de la stéatorrhée (70 - 85 - 102 - 131 - 167).

Ce blocage (46) provoque un véritable engorgement villositaire, et BLALOCK, chez le chien, réussit par ligature à créer une stéatorrhée. L'hyperpression serait capable d'empêcher les échanges au niveau de la muqueuse, voire d'entraîner secondairement une atrophie (41 - 42 - 82 - 158). Mais cela suppose une stase lymphatique dans la majeure partie du grêle, un blocage étendu.

Or, ROSENBERG retrouve, à l'autopsie de 1.269 lymphosarcomes, une atteinte ganglionnaire intra-abdominale dans 75 % des cas.

C'est tout à la fois suffisant pour satisfaire à l'idée du blocage lymphatique responsable de la stéatorrhée, mais c'est, aussi, gênant pour expliquer alors la rareté de la malabsorption dans le lymphome.

Il est possible que l'esprit accaparé par la lymphomatose diffuse, le clinicien méconnaisse la signification de l'atteinte de l'état général et de la diarrhée, imputant à l'affection ce qui revient en propre à sa localisation abdominale. Que SLEISENGER, reprenant une série de lymphomes, trouve 25 % de stéatorrhée, paraît sans cela difficilement explicable (145 - 146).

Enfin, il n'est pas possible de parler de la

stéatorrhée secondaire du lymphome sans évoquer les observations publiées à la suite de GOUGH (61) de maladies caeliaques de l'adulte (stéatorrhée primitive) qui se compliquent (158 - 182) de lymphome, après une durée d'évolution de plusieurs années (22 ans pour certains), selon une fréquence anormale et significative : 6,9 à 10 % des cas. Dans ces cas, la localisation jéjunale est la plus fréquente, qui se trouve être aussi le site des anomalies maximales de la muqueuse dans la maladie caeliaque.

Etant donné la longue précession de l'infiltration lymphoïde inflammatoire chronique du jéjunom, le problème se trouve posé, semblable à celui du syndrome de Sjögren, de savoir si cette prolifération lymphoïde ne prédispose pas au développement de tumeurs malignes lymphoïdes, et pourquoi (51 - 138). HARRIS (62 bis), reprenant 202 dossiers de stéatorrhée, constate aussi cette coïncidence, la reconnaît troublante.

La connaissance du lymphocyte et de son rôle biologique apportera peut-être la réponse.

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE ET LYMPHOME

CITRIN, en 1957, dans un cas de gastrite hypertrophique (29), constate, après injection d'albumine I_{131}, la présence de quantités importantes de ce corps dans les selles. Ainsi, l'"hypoprotéinémie hypercatabolique" d'Albright trouvait son mécanisme : la perte de protéines au niveau de la muqueuse intestinale.

En 1959, est proposée (26) l'appellation de gastro-entéropathie ou entéropathie avec perte de protéines. Très vite, les travaux de GORDON (59) et de SCHWARTZ (136) vont mieux cerner le syndrome et susciter l'exploration de nouveaux cas (29 - 73 - 115 - 165 - 169).

L'affection doit être envisagée en fonction de nos connaissances sur le métabolisme des protéines plasmatiques. La notion d'équilibre, de taux constant, n'implique nullement un état de fait immuable, et le stock protéique est en perpétuel renouvellement.

La notion de protéines plasmatiques directement incorporables ou interchangeables avec les protéines tissulaires est depuis longtemps révolue, du moins dans une forme aussi simpliste.

Cette conception oubliait, en effet, que les protéines n'ont pas uniquement une répartition plasmatique, mais qu'elles existent aussi dans le compartiment extra-vasculaire. La courbe de dilution d'une protéine marquée montre une fuite rapide hors du plasma d'une importante fraction de cette protéine et une

équilibration, rapide mais complexe (deux sous-secteurs difficilement rattachables à des compartiments anatomiques). Les expériences de GITLIN et de ROTHSCHILD (126 - 127) ont montré la présence de protéines dans les espaces extra-vasculaires, en abondance dans tous les tissus.

Il existe un cycle permanent entre les différents secteurs, et le passage secteur extra-vasculaire ---> secteur vasculaire se fait par la voie lymphatique (68 - 176). Si l'on injecte une albumine I_{131} en intra-péritonéale et que l'on draine le canal thoracique, la radio-activité est rapidement retrouvée dans la lymphe ; une faible quantité seulement passe dans la circulation (1).

Comme leur distribution et leur circulation, le catabolisme des protéines plasmatiques a suscité beaucoup de travaux, beaucoup de faux espoirs, beaucoup de controverses. En permanence, le stock se renouvelle ; la demi-vie biologique a été calculée pour la plupart des protéines, mais les chiffres sont discordants.

Pour l'albumine, la demi-vie est de 15 $\pm$ 1,9 jours, calculée par BEEKEN avec l'albumine I_{131} (4 - 149 - 172 - 180 - 183) et admise par tous.

Le lieu du catabolisme n'est pas unique (101). Successivement fixé :

- dans le système réticulo-endothélial, le foie, on sait que surtout les protéines dénaturées y sont détruites et qu'à l'état normal ce système joue un rôle mineur (58) ;

- dans les reins, mais la néphrectomie bilatérale change peu de choses au catabolisme protéique;

- dans le tube digestif (81). Le fait que les protéines excrétées dans le tube digestif soient digérées et dégradées en acides aminés avait longtemps dissimulé ce processus essentiel. L'importance de ce

catabolisme (3 - 8 - 25 - 79 - 106) est l'objet des données les plus contradictoires, car aucune méthode actuelle n'est valablement quantitative, nous allons le voir.

Les moyens d'étude de la perte de protéine par la lumière intestinale.

Toutes les méthodes reposent sur le même principe : l'injection intra-veineuse d'une protéine marquée (ou d'une substance équivalente) et l'appréciation de la radio-activité retrouvée dans les selles.

L'épreuve à la sérum-albumine I^{131}, utilisée pour la première fois par CITRIN, est loin d'être parfaite.

Ses avantages : son chromatogramme est le même que celui de l'albumine normale : elle est de bonne valeur pour apprécier la distribution de l'albumine dans l'organisme.

Ses inconvénients : la difficulté d'obtenir une bonne préparation, ne dénaturant pas l'albumine ; la libération dans la lumière intestinale de l'Iode 131, lorsque la protéine est scindée par les sucs digestifs, et la réabsorption de cet iode, faussant la mesure.

Cette technique, parfaite pour l'exploration du "pool" albuminique, permet de dépister une perte protéique, mais n'est pas quantitative (9 - 12 - 45 - 72 - 148 - 186).

A cette méthode, on a voulu (76) associer la prise buccale de résine échangeuse d'ions, l'amberlite, pour fixer l'iode libéré ; mais les résultats sont faussés, car est aussi fixé l'Iode biliaire, salivaire, du catabolisme endogène. Cette méthode est pratiquement abandonnée.

La méthode de GORDON au P.V.P.^{131}I :

Molécule inerte d'un poids moléculaire voisin de l'albumine, le polyvinyl-Pyrrolidone possède l'avantage de passer comme elle dans la lumière digestive et de n'y être ni détruit , ni réabsorbé ,donc d'être retrouvé dans les selles et d'apprécier la fuite intestinale (59 - 94 - 129 - 157).

Mais, à la simplicité de la méthode, s'opposent l'hétérogénéité des molécules d'une même préparation, la grande variabilité des préparations et leur instabilité, toutes données qui retirent à ce test une valeur quantitative.

Le procédé de la sérum-albumine Cr^{51}: utilisé déjà pour le marquage des hématies, le chrome fut préconisé par WALDMANN (170) pour marquer l'albumine.

Il possède l'avantage d'être lié à une molécule naturelle et de n'être pas réabsorbé. Pris per os, 93 à 98 % sont retrouvés dans les selles.

Toutefois, sa période est courte (3 à 7 jours), ce qui le rend inapte à l'appréciation du pool albuminique et de la demi-vie. De plus, une partie du chrome se fixe sur le système réticulo-endothélial (foie, rate, ...), soit par dénaturation de l'albumine au marquage, soit par captation du chrome par les hématies. Bon test actuel d'utilisation courante, il n'est pas non plus quantitatif.

En clinique, actuellement, il est le test d'usage courant. Son couplage avec la sérum-albumine I^{131} permet une étude complète de l'albumine et de l'entéropathie exsudative.

Plus récentes sont :

- La méthode au Dextran-Fe^{39} (43 - 75) dont, à notre connaissance, il n'existe pas d'études compa-

ratives.

- La méthode à la Céruloplasmine-Cu^{67} dont les qualités semblent évidentes (171) :

. protéine normale,

. marqueur faisant intégralement partie de la protéine pendant l'étude de la demi-vie,

. il n'y a pas d'excrétion significative dans l'urine ou la bile, pas de réabsorption par le tractus intestinal,

. seule une faible fraction est cataboli-sée par l'intestin.

Mais son emploi est actuellement limité par son prix de revient prohibitif.

CLINIQUEMENT, l'entéropathie exsudative est pauci-symptomatique.

- L'élément majeur du diagnostic et souvent le seul est constitué par les oedèmes : oedèmes déclives, blancs, mous, prenant le godet, mais qu'aucune altération hépatique, cardiaque ou rénale ne peut expliquer. Ils évoluent parfois, discrets, depuis plusieurs années ; ils peuvent être importants et s'accompagnent volontiers d'épanchements qui peuvent être chyliformes (74).

- La diarrhée est loin d'être la règle ; elle est rarement au devant de la scène et seul l'interro-gatoire la retrouve. L'existence d'une diarrhée évi-dente traduit en général l'association à une stéator-rhée.

- L'état général, paradoxalement, reste long-temps satisfaisant, malgré l'effondrement protidique.

BIOLOGIQUEMENT, l'hypoprotidémie est le signe constant, dépendant de l'ancienneté et de l'inten-sité de la fuite. Les oedèmes apparaissent lorsque

le taux d'albumine est inférieur à 25 g/litre. Mais l'hypoprotidémie est globale, portant à la fois sur l'albumine et les globulines.

- L'hypocalcémie est souvent retrouvée, due en partie à la chute des protides, en partie à la fuite intestinale du calcium endogène que semblent prouver les études au Ca^{45} et l'effondrement habituel de la calciurie (103).

Le traitement par la vitamine D est souvent capable de faire disparaître les crampes et les fourmillements.

- La numération globulaire met souvent en évidence une lymphopénie (plus frappante chez l'enfant), due à la déperdition du chyle riche en lymphocytes, lymphopénie majeure en cas de fistule lymphatico-intestinale où la fuite est massive.

- L'examen radiologique du tractus digestif s'impose, bien sûr, en cas d'entéropathie exsudative, à la recherche d'une lésion. (Mais cette découverte est bien plus rare que dans la stéatorrhée).

- La laparoscopie a pu, dans des cas privilégiés, noter la dilatation des lymphatiques intestinaux, saillies blanchâtres vermiculaires.

- Le tubage duodénal ramène rarement un liquide chyleux témoignant d'une fuite haute et massive.

- La biopsie de la muqueuse jéjunale peut montrer les dilatations lymphatiques ou les atteintes spécifiques de la muqueuse.

- La lymphographie est parfois riche d'intérêt, qui peut montrer (65 - 116 - 154 - 168 - 174) :

. des modifications ganglionnaires diffuses d'une hémopathie,

. des malformations lymphatiques (aplasie,

dédoublement, etc...),

. un blocage au niveau d'origine des collecteurs, tel le canal thoracique,

. un reflux, en amont d'un blocage, vers des lymphatiques intestinaux distendus dans certains cas de lymphangiectasie.

Elle est fondamentale pour expliquer la pathogénie de certaines entéropathies par atteinte ganglionnaire. Il est exceptionnel qu'elle objective une fistule lymphatico-intestinale avec passage du produit dans l'intestin.

Le catalogue ETIOLOGIQUE des entéropathies exsudatives est déjà important :

= Affections digestives :

- Gastriques : gastrite hypertrophique,
  ulcère et cancer gastriques,
  syndrome post-gastrectomie (98).

- Intestinales :

  . iléite de Crohn, recto-colite hémorragique ;
  . maladie de Whipple (88) ;
  . irradiation (151) ;
  . sprue, dysenteries (94 - 124 - 130) ;
  . blocage lymphatique par atteinte de toutes sortes ;
  . tumeurs du grêle ou du mésentère ;
  . pancréatites ;
  . muco-viscidose.

= Extra-digestives :

- dialyse péritonéale (60) ;
- insuffisance cardiaque à prédominance droite (67);
- syndrome néphrotique.

Cette liste, bien que longue, n'est pas exhaus-

tive ; de nouvelles causes d'entéropathies sont toujours signalées. La variété des causes fait douter de l'unicité du mécanisme.

Le mécanisme de la fuite protidique est très imparfaitement élucidé :

Après une période uniciste, à la suite des travaux de WALDMANN et de la démonstration des lymphangiectasies intestinales, nombre de cas publiés ne pouvaient à l'évidence entrer dans le cadre de cette affection, trop caricaturale, et le démembrement allait se manifester. Plusieurs mécanismes semblent pouvoir être retenus :

1)- Simple exagération de la fuite physiologique.

2)- Fuite par un épithélium ulcéré, comme dans l'iléite de Crohn ou la R.C.H., où l'espace extravasculaire communique directement avec la lumière intestinale.

3)- Altération épithéliale sans ulcération : atrophie villositaire jéjunale ou hyperplasie muqueuse avec déviation du fonctionnement cellulaire, voire inversion de la polarité.

4)- Altération diffuse du processus de perméabilité capillaire (DONALDSON (40)), permettant de rendre compte de la déperdition protéique intestinale au cours du syndrome néphrotique.

Les études de NUSSLE, BARANDUN (109) laissent entrevoir que l'hypercatabolisme protéique du syndrome néphrotique est disproportionné d'avec la fuite urinaire, et plusieurs observations montrent des tests anormaux et significatifs d'entéropathie exsudative.

Pourtant, leurs résultats sont dispersés, les fuites intestinales considérables et il est probable que l'utilisation de la technique de Jeejeeboy

est responsable de ces taux excessifs.

5)- Les altérations lymphatiques, cause la plus importante.

Construction ou obstruction des collecteurs lymphatiques. Lymphangiectasies intestinales congénitales chez l'enfant, le plus souvent acquises chez l'adulte et secondaires aux atteintes lymphatiques de tous types (inflammation, envahissement, sclérose cicatricielle).

La lymphographie objective cette atteinte et montre parfois des anomalies plus diffuses (18 - 20 - 83 - 105 - 117).

Le rôle de l'atteinte lymphatique paraît primordial dans les affections malformatives mésentériques et dans les affections malignes du grêle et du mésentère. Il est possible que la brièveté d'évolution de ces affections malignes ne laisse pas le temps de se développer une distension lymphatique, comme on le voit dans les lymphangiectasies du sujet jeune.

Les cas d'ENTEROPATHIE EXSUDATIVE DU LYMPHOME sont peu nombreuses et nous n'en avons trouvé que cinq dans la littérature :

I/- Observation de WERDEGAR (179).

Il s'agit d'une femme de 58 ans, dont les premiers troubles remontent à 1957, où une diarrhée, une perte de poids, une hypoprotéinémie (alb. 31 g/l, globulines 23 g/l) sont attribués à une colite ulcéreuse.

Les différents traitements successivement essayés apportent peu d'amélioration.

Quand elle est vue en 1960, on retient, dans

son histoire, une amygdalectomie en 1957 avec irradiations pour un lymphosarcome. En 1960, elle présente un oedème persistant des membres inférieurs, une albumine à 22 g/l, globulines 20 g/l. La radio du grêle montre un aspect de grêle fonctionnel et une raideur, une infiltration de la partie terminale. Lavement baryté : aspect évoquant un lymphosarcome. La biopsie du grêle confirme le diagnostic. Le test au PVP^{131}I est franchement anormal en Avril 1961.

La malade est mise au traitement par Chlorambucil 10 mg/jour, en Juin 1961.

En Août 1961, l'état général est considérablement amélioré, l'albumine est à 45 g/l, les globulines 20 g/l ; les signes radiologiques ont disparu. Le test au PVP est normalisé.

Cette malade est assez comparable à notre observation, mais présente la particularité d'une évolution sur plus de trois ans. Dès que le diagnostic fut prouvé et le traitement entrepris, l'amélioration fut rapide. Enfin, il n'y a pas de lymphographie, mais la radio évoquait l'atteinte infiltrative que devait confirmer la biopsie per os du grêle.

II/- Observation de VAGUE (162) (FHB 8.600).

Une femme de 25 ans est examinée pour diarrhée (stéatorrhée), oedèmes.

La malabsorption est prouvée par l'acide oléique I^{131}. L'entéropathie est affirmée par le test au PVP.

Il existe un aspect du grêle fonctionnel au transit du grêle.

Le régime sans gluten n'a pas d'action.

Un an après le début des troubles, apparaît un syndrome de Koenig de l'hypocondre gauche, qui entraîne une laparotomie le 6 Avril 1962 (Dr. GRISOLI) : masse ganglionnaire prérénale gauche, gêne mécanique sans sténose du grêle. Biopsie :

lymphosarcome. Pas d'exérèse possible.

Sous traitement : Endoxan, Radiothérapie, Corticoïdes, l'état général se transforme, la diarrhée disparaît.

Ici, ce qui domine c'est l'importance de l'atteinte ganglionnaire intra-abdominale.

III/- Observation BARANDUN (7) (Cas N° 6) :

Il s'agit d'un homme de la soixantaine, porteur d'un lymphosarcome, dont les protides sont à 44 g/l (albumine 45 %), qui a des oedèmes et dont le test PVP est anormal.

L'absence d'autres informations est à regretter.

IV/- Observation SCHWARTZ (137) (Cas N° 6) :

Femme de 49 ans, qui consulte pour un amaigrissement et l'apparition d'oedèmes. Les protides sont à 41 g/l (albumine 10 g/l). Il n'y a pas de test d'entéropathie d'effectué. Une biopsie ganglionnaire axillaire affirme le Hodgkin. Sur le transit du grêle, existe une accélération, une fragmentation avec dilution, mais pas de lésion précise.

La malade est décédée. Pas d'autopsie.

V/- Observation OLMER (111) :

Femme de 64 ans, présentant une fièvre, une ascite, un oedème des membres inférieurs, des adénopathies diffuses. Le diagnostic de leucose lymphoïde est affirmé par l'hémogramme et la biopsie ganglionnaire. Protides 43 g/l (hypo γ).

Le Chloraminophène entraîne la disparition des troubles pendant deux mois.

Puis, rechute avec épanchement chyliforme des plèvres et du péritoine.

A l'autopsie, il existe une infiltration lymphoïde du mésentère sur toute sa hauteur qui comprime la région la plus basse du canal thoracique.

Cette observation, si elle n'a pas été étudiée sous l'aspect de l'entéropathie, en est très certainement un exemple, frappant à plus d'un titre. Il existe une amélioration transitoire et, lors de la rechute, les épanchements sont chyliformes ; ce type d'épanchement a été signalé par SCHWARTZ au cours de l'entéropathie et prudemment interprété comme pouvant être seulement un reflet du blocage lymphatique. L'infiltration du mésentère explique le mécanisme de blocage à l'origine de la fuite protéique.

D'autres observations, antérieures à 1959, concernent des lymphomes et mentionnent parfois des taux protidiques très bas ; mais l'absence de tout renseignement ne nous a pas permis de les rattacher arbitrairement à l'entéropathie.

Deux observations récentes (22) nous paraissent devoir être signalées.

1)- Femme présentant une leucémie lymphoïde diagnostiquée en 1959. En 1963, apparaît un syndrome néphrotique. En 1966, un traitement par Chlorambucil entraîne la disparition du syndrome néphrotique, la normalisation du taux protidique.

2)- Un homme présente, en Novembre 1965, un Hodgkin. En Février 1966, apparaît un syndrome néphrotique. La radiothérapie entraîne une amélioration et la disparition des troubles en dix mois.

Ces deux malades ne sont intéressants que parce qu'ils présentent une fuite protidique urinaire secondaire à une prolifération lymphoïde maligne et

que le traitement supprime cette fuite protéique.

BRODOVSKY suggère que le traitement peut agir sur le processus lymphoïde (mais non prouvé sur la biopsie rénale) ou sur un mécanisme immunologique.

- La lymphographie montre l'arrêt du produit de contraste, l'injection de chaînes (65) aberrantes et pathologiques, mais aucun reflux intestinal. Cet examen permet de suspecter un blocage lymphatique responsable de l'entéropathie exsudative.

De tels faits ont été évoqués cliniquement, radiologiquement ou à l'autopsie, dans diverses atteintes ganglionnaires (46 - 70 - 84 - 99) et semblent devoir être retenus dans notre observation.

- L'évolution favorable doit être interprétée avec prudence. En effet, les expériences de ligature des troncs lymphatiques (16 - 97 - 107 - 174) montrent une reperméabilisation ou un drainage par voie de dérivations au bout de quelques mois (20). La disparition de la fuite protéique est peut-être due à la reprise de l'écoulement lymphatique par un tel mécanisme, sans que la chimiothérapie joue aucun rôle.

- La malabsorption constatée chez notre malade était cliniquement muette. L'interrogatoire n'a retrouvé que quelques épisodes diarrhéiques brefs, sans continuité.

Cette stéatorrhée existe sans lésion radiologique, alors que l'entéropathie n'est plus décelable et que les protides sont à 65 g/l. Ces faits, à nos yeux, n'ont pas reçu d'explication, mais nous ramènent aux cas limites où malabsorption et entéropathie coexistent (63 - 91 - 124 - 130 - 164).

S'agit-il de la double expression d'un même trouble ? Cela est possible. Mais pourqupi malabsorption et entéropathie peuvent-elles exister simultanément ou séparément ?

Le territoire intestinal touché par le proces-

sus et surtout son étendue expliquent peut-être ces faits.

Or, on sait que (109 - 110) certains syndromes néphrotiques s'accompagnent de troubles protidiques disproportionnés (55 - 80) d'avec la fuite urinaire et que ROYER a trouvé des tests d'entéropathie très perturbés dans les syndromes néphrotiques. Ce phénomène serait dû à une perturbation très générale de la perméabilité capillaire.

Un mécanisme immunologique à l'origine de l'entéropathie ? Cela reste très hypothétique.

Notre observation s'inscrit dans cette brève revue et appelle plusieurs remarques :

- Le test à la sérum-albumine Cr^{51} montre une excrétion de 10 % en 96 heures, ce qui est franchement pathologique.

- Le transit du grêle ne montre aucune anomalie, mais il fut effectué après institution du traitement par Chlorambucil.

CONCLUSIONS

A l'occasion d'une malade présentant un lymphome et une entéropathie exsudative, il était intéressant d'envisager les rapports éventuels entre les infiltrations lymphoïdes inflammatoires chroniques de certains organes et le développement de prolifération lymphoïde maligne, et d'étudier les manifestations entéropathiques des lymphomes, malabsorption et fuites gastriques.

Il est remarquable que ces deux troubles du fonctionnement intestinal surviennent à l'occasion de localisations pariétales ou ganglionnaires des lymphomes. Dans l'immense majorité des cas, le trouble est isolé, malabsorption ou entéropathie exsudative ; parfois, l'atteinte est simultanée.

Certes, les conceptions pathogéniques sont voisines, mais aucun fait clinique ou expérimental ne permet, à l'heure actuelle, d'expliquer pourquoi tel type d'entéropathie se manifeste plutôt que l'autre.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

H. PEQUIGNOT

B I B L I O G R A P H I E

1- ABDOU (I.A.), REINHARDT (W.O.), TRAVER (H.) - Plasma protein : equilibrium between blood and lymph protein.- J. Biol. Chem., 1952, 194, 15-23.

2- ALLEN (A.W.), DONALDSON (G.), SNIFFEN (R.C.), GOODALE (F.) - Primary malignant lymphoma of the gastro-intestinal tract.- Ann. Surg., 1954, 140, 428.

3- AMSTRONG (F.B.), NARGEN (S.), TARVER (H.) - Plasma protein : site of degradation of serum albumin.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 103, 592-596.

4- ANDERSEN (S.B.), GLENERT (J.), WALLEVIK (K.) - Gammaglobulin turnover and intestinal degradation of gammaglobulin in the dog.- J. Clin. Invest. 1963, 42, 1873-1881.

5- ARENDS (T.), COONRAD (E.V.), RUNDLES - The serum proteins in the Hodgkin, disease and in the malignant lymphoma.- Am. J. Med., 1954, 16, 833.

6- AUSTAD (W.I.) and Al.- Steatorrhea and malignant lymphoma. The relationship of malignant tumors of lymphoïd tissue and coeliac disease.- Am. J. Dig. Dis., 1967, 12, 475-490.

7- BARANDUN and Al. Protein diarrhöe. Klinik und laboratorium.- Schweiz. Med. Wschr., 1960, 90, 1458.

8- BARTH (W.F.), WOCHNER (R.D.), WALDMANN (T.A.), FAKEY (J.L.) - Metabolism of human macroglobulin.- J. Clin. Investig., 1964, 43, 1036-1048.

9- BEEKEN (W.L.), WOLWILER (W.), WESTORT (C.) - Comparative analysis of I^{131} albumin metabolism and distribution.- Clin. Res., 1959, 7, 114-5.

10- BENNHOLD and OTT - Proteinverlust in der Verdauungstrakt.- Med. Klin. 1962, 57, 814-821.

11- BENSON (G.D.), KOWLESSAR (O.D.), SLEISENGER (M.H.) - Adult coeliac disease with emphasis upon response to gluten-free diet.- Medicine, 1964, 43, 1.

12- BERNIER (J.J.)- Exploration fonctionnelle par les corps marqués.- Arch. Mal. App. Digest.,1961, 50, 1167-1168.

13- BERNIER (J.J.), LAMBLING (A.) - Les hypoprotidémies par pertes protidiques intestinales.- Path. Biol., 1960, 8, 1907-1909.

14- BEST (C.N.), COOK (P.B.) - Cases of mesenteric reticulosarcoma associated with gluten sensitive diarrhoea.- Brit. Med. J., 1961, 2, 496.

15- BEYREDER (J.) - RETTEMBACHER - DAUBNER - Die Serumprotein bei erkrankungen des lymphatischen apparates.- Wiener Ztschr. für inn. Med., 1953, 9, 323.

16- BLALOCK - Experimental studies on lymphatic blo-

kage.- Arch. Surgery, 1937, 34, 1049.

17- BLOCH (K.J.), BUNIM (J.J.) - Sjögren's syndrom and its relation to connective tissue diseases.- J. Chron. Dis., 1963, 16, 915.

18- BOOKSTEIN (J.J.), FRENCH (A.B.), POLLARD (H.M.) - Protein-losing gastro-enteropathy : concepts derived from lymphangiography.- Am. J. Dig. Dis., 1965, 10, 573-581.

19- BORSANYI (S.), BLANCHARD (Cl.) - Asymptomatic enlargment of the parotid glands.- J.A.M.A., 1960, 174, 20-23.

20- BOWER (R.), DANESE (C.), HOWARD (J.M.) - Advances in diagnosis of disease of lymphatics.- J.A.M.A., 1962, 181, 687-691.

21- BRAGARD (M.) - Stéatorrhée au cours des localisations entéro-mésentériques des maladies lymphoïdes.- Thèse Paris, 1962.

22- BRODOVSKY (H.S.) et Al.- Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease and the nephrotic syndrom .- Arch. Int. Med., 1968, 121, 71-75.

23- BUCKTON (K.E.), PIKE (M.C.) - Chromosome investigations on lymphocytes from irradiated patients : effect of time in cultures.- Nature, 1964, 202, 714.

24- BUNIM (J.J.), BUCKANAN (W.W.), WERTLAKKE, SOKOLOFF and Al.- Clinical, pathplogic and serologic studies in Sjögren's syndrom .- Ann. Int. Med., 1964, 61, 509.

25- CAMPBELL (R.M.), CUTHBERTSON (W.) - Passage of plasma albumin into the intestine of the sheep.-

J. Physiol. (London), 1961, 158, 113-131.

26 - CASE RECORD - New-Engl. J. Med.; 1957, 256, 357.

27- CERF (M.), MARCHE (Ch.), DEBRAY (Ch.) - Histopathologie des lymphatiques de la paroi intestinale.- J. Fr. Gastro-entérol., 1967, Masson, éditeur, 1967, 124-133.

28- CIMINO (R.) et al.- Chronic lymphoïd leukemia and hypogamma-globulinemia.- Minerva Med., 1967, 58, 3524-3526.

39- CITRIN, STERLING, HALSTED - Mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of gastric mucosa.- New-Engl. J. Med., 1957, 257, 906-912.

30- CREYSSEL, MOREL, VIEUX, PICHAT - L'électrophorèse du sérum au cours des hémopathies malignes.- Sang, 1957, 28, 34.

31- CRUICKSHANK (A.H.) - Benign lympho-epithelial salivary lesion to be distinguished from adenolymphoma.- J. Clin. Path., 1965, 18, 391.

32- CUTLER (M.) - Lymphosarcoma.- Arch. Surgery, 1935, 30, 405.

33- DAMESHEK (W.) - Chronic lymphocytic leukemia an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes.- Blood, 1967, 29, 566.

34- DAWSON (A.M.), ISSELBACHER (K.J.) - Fat absorption.- Arch. of Int. Med., 1961, 107, 305-308.

35- DAWSON (P.J.), COOPER (R.A.), RAMBO - Diagnosis of malignant lymphoma.- Cancer, 1964, 17, 1405.

36- DEBRAY (Ch.), LEYMARIOS (J.) - Etats de malabsorption intestinale d'origine mésentérique.- Rev. Prat., 1965, XV, 619-625.

37- DEBRAY (Ch.), LEYMARIOS (J.), MERY (J.-Ph.), BENVESTITO (V.) - La lymphosarcomatose digestive diffuse.- Entretiens de Bichat, 1964, 451.

38- DEUTSCH (M.D.) - Sjögren's syndrom and pseudolymphoma.- Annal. Otol., 1967, 76, 1074-1084.

39- DOBBINS - Hypo β lipoproteinemia and intestinal lymphangiectasia.- Arch. Int. Med., 1968, 122, 31-38.

40- DONALDSON (R.M.), HOLT (P.R.) - Idiopathic protein losing enteropathy in an adult, with apparently complete recovery.- Am. J. Med., 1963, 34, 572-577.

41- EAKINS (D.), FULTON (T.), HADDEN (D.R.) - Reticulum cell sarcoma of the small bowel and steatorrhoea.- Gut., 1964, 5, 315.

42- EIDELMAN (S.), PARKINS (A.), RUBIN (C.) - Abdominal lymphoma presenting as malabsorption.- Gastro-enterology, 1966, 45, 111-137.

43- ENGSTRAND (L.), ABERG (B.) - Excretion of intravenously administrated destorn.- Lancet, 1950, 1, 1071-1073.

44- ERLICH, STADLER, GELLER, SCHERLOCK - Gastrointestinal manifestations of malignant lymphoma.- Gastro-enterology, 1968, 54, 1115-1121.

45- FAHEY (J.L.), STEINFELD (J.L.) - Chromatographic

differences between radioiodinated albumin preparations and normal human serum albumin.- Proc. Soc. Exp. Biol., 1958, 97, 281-284.

46- FAIRLEY (N.H.), MACKIE (F.P.) - Clinical and biochemical syndrome in lymphadenoma and allied diseases involving mesenteric lymph gland.- Brit. Med. J., 1937, 1, 575-580.

47- FAULKNER (J.W.), DOCKERTY (H.D.) - Lymphosarcoma of the small intestine.- Surg., Gyn., Obst., 1952, 95, 76.

48- FINKELSTEIN (J.D.) - Malabsorption.- Med. Clin. North-America, 1968, 52, 1339-1354.

49- FRAZER (A.C.) - Pathogenetic concepts of the malabsorption syndrome.- Gastro-enterology, 1960, 38, 389-398.

50- FRIETZCHE (R.) - Syndrome de sprue symptomatique par lymphosarcome du grêle et des ganglions mésentériques.- Schweiz. Med. Wochenschrift,1943, 73, 442.

51- FUDENBERG (H.H.) - Immunologic déficiency, autoimmune disease and lymphoma : observations, implications, speculations.- Arth. Rheum.,1966, 9, 464.

52- GADRAT (J.) et coll.- Stéatorrhée révélatrice d'un réticulosarcome entéro-mésentérique.- Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, 1311-1314.

53- GALL (E.A.), MALLORY (T.B.) - Malignant lymphoma a clinico-pathological survey of 618 cases.- Am. J. Path., 1942, 18, 381.

54- GALTON (D.A.G.), WILTSHAW (E.), SZUR (L.), DACIE

(J.V.) - The use of Chlorambucil and steroïds in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.- Brit. J. Haemat., 1961, 7, 73.

55- GITLIN (D.), JANEWAY (C.A.), FARR (L.E.) - Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrom .- J. Clin. Invest., 1956, 35, 44-56.

56- GITLIN (D.), LANDING (B.H.), WHIPPLE (A.) - The localization of homologous plasma proteins in tissues of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies.- J. Exp. Med., 1953, 97, 163-174.

57- GOLDEN (R.) - The small intestine and diarrhoea.- Amer. J. Roentgen., 1936, 36, 892.

58- GORDON (A.H.) - The use of isolated perfused liver to detect alterations to plasma proteins. - Biochem. J., 1957, 66, 255-264.

59- GORDON (R.S.Jr.) - Exsudative enteropathy : abnormal permeability of gastro-intestinal tract demonstrable with labelled polyvinylpyrrolidone.- Lancet, 1959, 1, 325.

60- GORDON, RUBINI - Protein losses during peritoneal dialysis.- Amer. J. Med. Sciences, 1967, 253, 283-292.

61- GOUGH (K.R.), READ (A.E.), NAISH (J.M.) - Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhoea.- Gut., 1962, 3, 232.

62- GREEN (R.A.), DIXON (H.) - Expectancy for life in chronic lymphatic leukemia.- Blood, 1965, 25, 23.

62 bis- HARRIS (O.D.) and Al.- Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steat orrhea.- Am. J. Med., 1967, 42, 899-912.

63- HEIZER - Prot. los. enteropathy and malabsorption associated with factitious diarrhea.- Ann. Int. Med., 1968, 68, 839-852.

64- HENNION (P.), BATAILLE (R.) - Les protidites chroniques.- Rev. Stom., 1951, 52, 435-509.

65- HERMAN (P.G.), BENNINGHOFF (D.L.), NELSON - Roentgen anatomy of ilio-pelvic-aortic lymphatic system.- Radiology, 1963, 80, 182-193.

66- HILLEMAND (P.), ROUX (M.), DELAVIERRE (Ph.), FAYARD (D.) - Les sarcomes primitifs du mésentère proprement dits (Cinq observations).- Arch. Mal. App. Dig., 1963, 52, 195-211.

67- HOEDT (K.), PETERSEN (U.P.), SCHWARTZ (M.) - Protein losing gastro-enteropathy in conjective heart failure.- Lancet, 1961, 1, 1110-1111.

68- HOLLANDER (W.), REILLY (P.) - Lymphatic flow in human subjects as indicated by the disappearance of I^{131} labelled albumin from the subcutaneous tissues.- J. Clin. Invest., 1956, 35, 713.

69- HOLMAN (H.), NICKEL (W.F.Jr.), SLEISENGER (M.H.)- Hypoproteinemia antedating intestinal lesions and possibly due to excessive serum protein loss into intestine.- Am. J. Med., 1959, 27, 963-975.

70- HURST (A.), WRIGHT (G.P.), RYLE (R.A.) - Sprue syndrom from obstruction of the lacteals by

chronic tuberculosis of the mesenteric lymph nodes.- Guy's Hosp. Rep., 1942, 91, 25-34.

71- JACKSON (H.), PARKER (F.) - Hodgkin's disease and allied disorders.- New-York, 1947.

72- JARNUM (S.) - Fecal I^{131} output after intraveinous injection of labelled human serum albumin in normo and hypoproteinemia subjects. - Scand. J. Clin. Lab., 1961, 13, 447-461.

73- JARNUM (S.) - Protein-losing gastro-enteropathy.- Blackwell Scientific Publications, Oxford,1963.

74- JARNUM (S.) and PETERSEN (V.P.) - Protein-losing enteropathy.- Lancet, 1961, 1, 417-421.

75- JARNUM (S.), WESTERGAARD, JENSEN - Quantitation of gastro-intestinal protein loss by means of Fe^{39}. Labelled iron dextran.- Gastro-enterology, 1968, 55, 229-241.

76- JEEJEEBOY (K.N.) and COGHILL (N.F.) - The measurement of gastro-intestinal protein loss by a new method.- Gut., 1961, 2, 123-130.

77- JEFFRIES (G.H.), HOLMAN (M.R.), SLEISINGER (M.H.)- Plasma proteins and the gastro-intestinal tract. - New-England J. Med., 1962, 266, 652.

78- JEFFRIES (G.H.), WESER (E.), SLEISENGER (M.H.) - Malabsorption.- Gastro-enterology, 1964, 46, 434-466.

79- JENCKS (W.P.), SMITH (R.B.), DURRUM (E.L.) - The clinical significance of the analysis of serum protein distribution by filter paper electrophoresis.- Amer. J. Med., 1956, 21, 387-405.

80- KAITZ (A.L.) - Albumin metabolism in nephrotic adults. - J. Lab. Clin. Med., 1959, 53, 186-194.

81- KATZ (J.), SELLERS (A.), GOLDEN (S.) - Plasma albumin catabolism in tissue slices.- Proc. Soc. Exp. Biol., 1960, 103, 807-811.

82- KENT (T.H.) - Malabsorption syndrome with malignant lymphoma.- Arch. Path. (Chicago), 1964, 78, 97.

83- KINMONTH (J.B.), TAYLOR (G.N.), TRACY (G.D.), MARSH (J.D.) - Primary lymphedema : clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in wich the lower limbs were affected.- Brit. J. Surg., 1957, 45, 1.

84- KIPPEN (D.L.), PALMER (W.L.), KIRSNER (J.B.) - Lymphoblastoma of the small intestine.- Gastro-enterology, 1949, 12, 302-308.

85- KLEIN, PORTER - Intestinal malabsorption associated with tuberculosis of mesenteric lymph. nodes.- Arch. Int. Med., 1944, 74, 120.

86- KRABBENHOFT - Radiologic aspects of malabsorption.- Am. J. Roentgen., 1960, 83, 948.

87 - LAMBERT (R.), MARTIN (F.) - Affections gastro-intestinales et pertes de protéines.- Presse Médicale, 1965, 73, 127-131.

88- LASTER (L.), WALDMANN (T.A.), FENSTER (L.F.) - Reversible enteric protein loss in Whipple's disease.- Gastro-enterology, 1962, 42, 762.

89- LEVENTHAL (B.G.) and Al.- Impaired lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity

in Sjögren's syndrom.- J. Clin. Invest.,1967, 46, 1338-1345.

90- LEWIS (F.B.), SCHWARTZ (R.S.), DAMESHEK (W.) - X-Radiation and alkyting agent as possible "trigger" mechanisms in the auto-immune complications of malignant lymphoproliferative diseases.- Clin. Exp. Immunol., 1966, 1, 3-11.

91- LONDON (D.R.), BAMFORTH (J.), CREAMER (B.) - Steatorrhea presenting with gastro-intestinal protein loss.- Lancet, 1961, 2, 18-19.

92- LUMB (G.), NEWTON (K.A.) - Prognosis in tumors of lymphoïd tissue.- Cancer, 1957, 10, 976.

93- MALLARME (J.) - Diagnostic et nosologie des leucoses lymphoïdes.- Nouv. Rev. Fr. d'Hématologie, 1961, 1, 742-755.

94- MARCHAL (Cl.) - Les gastro-entéropathies exsudatives chez l'enfant.- Thèse Nancy, 1965.

95- MARCUSE (P.M.), STOUT (A.P.) - Primary lymphosarcoma of the small intestine analysis of 13 cases and review of the litterature.- Cancer, 1950, 3, 459.

96- MARKI (H.H.), WOHRMANN (F.) - Proteinverlustsyndrome. Zur pathogenese der hypoproteinämie beim nephrotischen syndrom und beim enteralen proteinverlust.- Schweiz. med. Wschr., 1961, 91, 1521-1529.

97- MARSHALL (W.H.), NEYAZAKI, ABRAMS - Abnormal protein loss after thoracic-duct ligation in dogs. - New-Engl. J., 1965, 273, 1092-1094.

98- MARTINI (G.A.) and Al.- Die exsudative gastro-

enteropathie ein polyätiologishes syndrom.- Internist (Berl.), 1963, 4, 197-208.

99- MARTINI (G.A.), STROHMEYER (P.) and BUNGER (P.)- Exsudative enteropathie.- Deutsch. Med. Wschr., 1960, 85, 586-593.

100- McDONAGH (T.J.), GUEFT (B.), PYUN (K.), ARIAS (I.M.) - Hypoproteinemia, chylous ascitis, steatorrhea and protein-losing enteropathy due to chronic inflammatory obstruction of major intestinal lymph vessels.- Gastroenterology, 1965, 48, 642-47.

101- Mc FARLANE (A.S.) - Catabolism of plasma proteins.- Lancet, 1963, 1, 131-132.

102- MENDES-FERREIRA (A.E.), BARGEN (T.A.) - So-called non tropical sprue associated with tuberculosis of the lymph nodes.- Proc. Mayo Clin., 1937, 12, 289-294.

103- MILHAUD (G.), VESIN (P.) - Calcium metabolism in man with calcium 45 : malabsorption syndrom and exsudative enteropathy.- Nature, 1961, 191, 872.

104- MILLER (D.G.) - Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias.- Ann. Int. Med., 1962, 57, 703.

105- MISTILIS (S.P.), SKYRING (A.P.), STEPHENS (O.D.)- Intestinal lymphangiectasia mechanism of enteric loss of plasma, protein and fat.- Lancet, 1965, 1, 77.

106- NASSET (E.S.) - The role of the digestive tract in protein metabolism.- Am. J. Dig. Dis.,1964, 9, 175.

107- NEYAZAKI, KUPIG, MARSHALL - Collateral lymphatico-venous communication after experimental obstruction of thoracic duct.- Radiology, 1965, 85, 423-432.

108- NORIS (H.J.) and WEINER (J.) - The renal lesions in leukemia.- Amer. J. Sci., 1961, 241, 512-518.

109- NUSSLE (D.), KASER (H.), BARANDUN (S.) - Amino-acidémie et amino-acidurie dans le syndrome de pertes digestives de protéines plasmatiques.- In Plasma Proteins and gastro-intestinal tract, Symposium, Paris 1961 - 1962, Copenhagen, Munksgaard.

110- NUSSLE (D.), ROYER (P.) - Pertes digestives de protéines plasmatiques dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. Etude sur l'Albumine I^{131} et la I^{125} gammaglobuline.- Prot. Biol. Fluids, 1963. H. Peeters, editor, London.

111- OLMER, CASANOVA - Leuroce lymphoïde avec agammaglobulinémie et anasarque.- N. Rev. Fr. Hémat., 1961, 1, 797-798.

112- OLMER, MONGIN, MARTIN - Intérêt de l'électrophorèse sur papier dans les leucoses, les réticulopathies malignes et dans l'individualisation des "dysglobulinémies primitives".- Presse Méd., 1956, 64, 101.

113- O'MEALLIE (L.P.) - Protein-losing gastro-enteropathy.- Am. J. M. Sc., 1963, 245, 109.

114- PAPAGEORGIOU, SCHWARZKOPF, OEFF - Untersuchungen zur pathogenis der hypooroteinämie bei der exsudativen Enteropathie.- Klin. Wschr., 1961, 39, 161.

115- Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism.- Hans Huber, Berne, 1965.

116- PONERANTZ (M.), HERDT (J.R.), ROCKOFF (S.D.), KETCHAM (A.S.) - Evaluation of the functional anatomy of the thoracic duct by lymphangiography.- J. Thoracic Cardiovasc. Surg., 1963, 46, 568.

117- POMERANTZ (M.), WALDMANN (T.A.) - Systemic lymphatic abnormalitie, associated with gastrointestinal protein loss secondary to intestinal lymphangiectasia.- Gastro-enterology, 1963, 45, 703-711.

118- RAPPORT (H.), WINTER (W.J.), HICKS (E.B.) - Follicular lymphoma : a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases.- Cancer,1956, 9, 792.

119- RICHMAN (S.), GOODMAN (H.), RUSSI (S.) - Lymphosarcome du grêle et de son mésentère.- Gastro-enterology, 1955, 28, 623-633.

120- RICHMOND (J.) and Al.- Renal lesions associated with malignant lymphomas.- Amer. J. Med.,1962, 32, 184-207.

121- RIVA (G.) - Protein verlierende Gastroenteropathien.- Helvetia Medica Acta, 1962, 29,365.

122- RIVA (G.)n BARANDUN (S.) - Proteinverlierende gastroenteropathien : klinik und patho-physiologie.- Protides Biol. Fluids, 1963, 11, 168.

123- ROSENBERG (S.A.), DIAMOND (H.D.), JAVLOWITZ (B.), CRAVER (L.F.) - Lymphosarcoma : a review of 1269 cases.- Medicine, 1961, 40, 31-76.

124- ROTEM (Y.), CZERNIAK (P.) - Gastro-intestinal protein leakay in caeliac disease.- Am. J. Dis. Child., 1964, 107, 58-66.

125- ROTHMAN (S.), BLOCK (M.) - Sjögren's syndrom associated with lymphoblastoma and hypersplenism.- Arch. Derm. Syph., 1951, 63, 642-643.

126- ROTHSCHILD (M.A.) and al.- Tissue distributional I^{131} labeled human serum albumin following intraveinous administration.- J. Clin. Invest., 1955, 34, 1354-1358.

127- ROTHSCHILD (M.A.), ORATZ (M.) - Studies on albumin synthesis : the effect of dextran and cortisone on metabolism albumin in rabbits studied with albumin I^{131}.- J. Clin. Invest., 1961, 40, 545-554.

128- RUBIN (C.E.) and Al.- Studies of caeliac sprue.- Gastro-enterology, 1962, 43, 621.

129- RUBINI (M.E.), SHEEHY (T.W.) - Exsudative enteropathy : a comparative study of $Cr^{51}Cl$ and I^{131} PVP.- J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 892-901.

130- RUBINI (M.E.), SHEEHY (T.W.), MERONEY (W.H.) and LOURO (J.) - Exsudative enteropathy. II- Observations in tropical sprue.- J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 902-907.

131- RUYTERS (L.), BRASSINNE (A.), LISIN (N.) - Un cas d'hyprotéinémie idiopathique avec stéatorrhée par obstruction lymphatique probable.- Acta Gastro-ent. Belg., 1964, 27, 505-518.

132- SAGE (R.E.) and FORBES (I.J.) - A case of multiple auto-immune disease, lymphoïd proliferation and hypogammaglobulinemia.- Blood, Avril

1968, 31, 536-548.

133- SALTZSTEIN (S.L.) - Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas. Classification, therapy and prognosis.- Cancer, 1963, 16,928.

134- SARLES (H.) - Malabsorption - stéatorrhée.- Marseille Médical, 1964, 101, 319-331.

135- SCHEFFER (E.), POTT HOFSTEDE - Maladie de Hodgkin et atteinte de l'appareil digestif. Rapport d'un cas de stéatorrhée importante.- Acta Med. Scand., 1966, 177, 5.

136- SCHWARTZ (M.), JARNUM (S.) - Gastro-intestinal protein loss in idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinemia.- Lancet, 1959, 1, 327-330.

137- SCHWARTZ (M.) and JARNUM (S.) - Protein losing gastro-enteropathy.- Danish Med. Bull., 1961, , 1-10.

138- SCHWARTZ (R.S.), BELDOTTI (L.) - Malignant lymphomas following allogenic disease.- Transition from an immunological to a neoplasic disorder.- Science, 1965, 149, 1511.

139- SCOTT (R.B.) - Chronic lymphocytic leukemia.- Lancet, 1957, 1, 1162-1167.

140- SCUDAMORE (H.H.) - Observations on secondary malabsorption of intestinal origin ..... lymphoma.- Ann. Int. Med., 1961, 55, 433.

141- SELIGMANN (M.), HAMARD (M.) - Modifications des protéines sériques au cours des leucoses lymphoïdes chroniques.- Nouv. Rev. Fr. d'Hémat., 1961, 1, 79.

142- SHINER (M.), DONIACH (I.) - Histo-pathologic study in steatorrhea.- Gastro-enterology, 1960, 38, 419-440.

143- Sjögren's Syndrom.- J.A.M.A., 1967, 202, 902.

144- Sjögren's Syndrom.- Brit. Med. J., 1967, 3, 260.

145- SLEISENGER - Sprue syndrome secondary to lymphoma of small bowel .- Am. J. Med., 1953, 15, 666-674.

146- SLEISENGER and Al.- The sprue syndrom secondary to lymphoma of the small bowel .- Am. J. Med., 1964, 15, 666-677.

147- SPRACKLEN (F.) - Reticulosis of small bowel as a late complication of idiopathic steatorrhea. - Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 167.

148- STANLEY (M.D.) - Plasma protein clearance by the gut. A method of studying the exsudative gastro-enteropathies.- Am. J. Dig. Dis.,1965, 10, 993-1003.

149- STEINFELD (J.L.) - Difference in daily albumin synthesis between normal men and women as mesured with I^{131} labelled albumin.- J. Lab. Clin. Med., 1960, 50, 904-911.

150- STUTTON (H.G.), TURNER (F.C.) - Drawings of organs with microscopical sections from cases of Hodgkin's disease and allied conditions.- Tr. Path. Soc. London, 1878, 29, 342.

151- SULLIVAN (M.F.) - Intestinal vascular permeability changes induced by radiation or nitrogen mustard.- Amer. J. Physiol., 1961, 201,951-4.

152- SYMMERS (D.) - Lymphoïd diseases.- Arch. Path., 1948, 45, 73.

153- Table ronde sur les hémopathies lymphoïdes.- Cahiers du Collège Médecine, 1969, 10, 35-52.

154- TAKASHIMA - Lymphographic evaluation of abnormal lymph flow in protein-losing gastro-enteropathy secondary to chronic constrictive pericarditis. - Radiology, 1968, 90, 502-506.

155- TALAL (N.), BUNIM (J.J.) - The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrom.- Amer. J. Med., 1964, 36, 529.

156- TALAL (N.), SOKOLOFF (L.), BARTH (W.F.) - Extra salivary lymphoïd abnormalities in Sjögren's syndrom (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma", macroglobulinemia).- Am. J. Med., 1967, 43, 50-65.

157- TARANGER (J.H.), NICOLINO (S.), DELMONT (J.) - Notre expérience du test de Gordon au polyvinylpyrrolidone marqué à l'iode 131.- J. Radiol., 1962, 43, 108-111.

158- TONKIN (R.D.) - Reticulosis of the small bowel as a late complication of idiopathic steatorrhea.- Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 169.

158 bis- TU (W.H.), SHEARN (M.A.), LEE (J.C.) and HOPPER (J.) - Interstitial nephritis in Sjögren's syndrom.- Ann. Int. Med., 1968, 69, 1163-1171.

159- ULLMAN (A.), ABESHOUSE (B.S.) - Lymphosarcoma of the small and large intestine.- Ann. Surgery, 1932, 95, 878.

160- ULTMANN, FISH, OSSERMAN - The clinical implications of hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia and lymphocytic sarcoma.- Ann. Int. Med., 1959, 51, 501.

161- UPSHAW (C.B.), POLLARD (H.M.) - The sprue syndrom associated with intra-abdominal lymphoblastoma.- Gastro-enterology, 1957, 33, 104.

162- VAGUE (J.) - A propos d'une entéropathie exsudative primitivement idiopathique dont l'évolution révèle l'origine lymphosarcomateuse.- Marseille Médical, 1963, 100, 1, 77.

163- VESIN - De la diarrhée des carences en immunoglobulines aux entéropathies avec perte de protéines.-Etude physio-pathologique.- Sem. Hôpitaux, 1965, 41, 014-020.

164- VESIN et coll.- Entéropathie avec perte de proteines et stéatorrhée.- Bull. Soc. Méd. Hôp., 1960, 76, 261-271.

165- VESIN (P.), MILHAUD (G.), CATTAN (R.) - Gastro-entéropathie avec perte de protéines : études clinique et biologique.- Protides Biol. Fluids, 1963, 11, 193-198.

166- VESIN - ROBERTI - Entéropathie avec perte de protéines et de calcium due à une fistule lymphatico-duodénale.- Arch. Mal. App. Dig., 1965, 54, 97-104.

167- VIGNE (J.) et coll.- Stéatorrhée par blocage du retour lymphatique.- Presse Méd., 1968, 76, 1601-1602.

168- VIGUIE (R.), ROBERTI (A.), VESIN (P.) - Etude clinique, biologique et méthodes d'exploration

des lymphatiques dans les affections de l'intestin grêle.- Journées Françaises de Gastro-entérologie, Masson, éd., 1967, 105-119.

169- WALDMANN - Protein-losing enteropathy.- Progress in Gastro-enterology, 1966, 50, 422-443.

170- WALDMANN (T.A.) - Gastro-intestinal protein loss demonstrated by Cr^{51} labelled albumin.- Lancet, 1961, 2, 121-123.

171- WALDMANN (T.A.) and al.- Quantitation of gastro-intestinal protein loss with $copper^{67}$. Labeled ceruloplasmin.- J. Clin. Invest., 1965, 44, 1107.

172- WALDMANN (T.A.), LASTER (L.) - Abnormalities of albumin metabolism in patients with hypogammaglobulinemia.- J. Clin. Invest., 1964, 43, 1025-1035.

173- WALDMANN (T.A.), STEINFELD (J.L.), DUTCHER (T. F.), DAVIDSON, GORDON (R.S.) - The role of the gastro-intestinal system in "idiopathic hypoproteinemia".- Gastro-enterology, 1961, 41, 197.

174- WALLACE (S.), JACKSON (L.), DODD (G.D.) - Lymphatic dynamics in certain abnormal states.- Am. J. Roentgenol., 1964, 91, 1187-1206.

175- WARREN (K.W.), LITTLEFIELD - Malignant lymphomas of the gastro-intestinal tract.- Surg. Clin. N.A., 1955, 35, 735.

176- WASSERMAN (K.), MAYERSON (H.) - Exchange of albumin between plasma and lymph.- Amer. J. Phys. 1951, 165, 15-26.

177- WATSON (E.M.), SAUER (H.R.), SADUGOR (M.G.) - Manifestation of the lymphoblastomas in the genito-urinary tract.- J. Urol., 1949, 61, 626.

178- WEAVER (D.K.), BATSAKIS (J.G.) - Pseudolymphomas of the small intestine.- Am. J. Gastroenterol., 1965, 44, 374.

179- WERDEGAR (D.), ADLER (H.), WATLINGTON (C.) - Enteric protein loss with hypoproteinemia in diffuse lymphosarcoma of the bowel.- Ann. Intern. Med., 1963, 59, 207-214.

180- WETTERFORS (J.) - Albumin : Investigations on the metabolism, with special reference to the gastro-intestinal tract.- Acta Med. Scand., 1965, 177, 1-72.

181- WETTERFORS, GULLBERG, OLHAGEN - Role of the stomach and small intestine in albumine broakdown.- Act. Med. Scand., 1960, 168,347.

182- WHITEHEAD (R.) - Primary lymphadenopathy complicating idiopathic steatorrhea.- Gut., 1968, 9, 569-575.

183- WILKINSON (P.), MENDENHALL (C.L.) - Serum albumin turnover in normal subjects and patients with cirrhosis measured by I^{131} labeled human albumin.- Clin. Sci., 1963, 25, 281.

184- WILLIAMS, SUTHERLAND, CLARK - Lymphosarcoma of small intestine with malabsorption syndrom and pneumatosis intestinales.- Gastro-enterology, 1963, 45, 550-557.

185- WITSCHI (H.P.), BARANDUN (S.), NUSSLE (D.) - Entéropathies et déperdition de protéines.-

Gastro-entérologia, 1962, 98, 65.

186- WOCHNER (R.D.), WALDMANN (T.A.), HOUSTON (D.) - Direct measurement of the rates of synthesis of plasma proteins in control subjects and patients with gastro-intestinal protein loss.- J. Clin. Invest., 1968, 47, 3-12.

187- WOLFF (H.P.) - Eiweissmangelsyndrom bei exsudativer Enteropathie.- Klin. Wochr. 1962, 40, 400-411.